

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

625

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Sadok BOUSSOFARA

Né le 6 Décembre 1906, à Mahdia (Tunisie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

RÉACTIVATION DU PALUDISME EN TUNISIE

Adrénalino-Réaction

Président de Thèse : M. le Professeur L. TANON

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, RUE CUJAS

PARIS (5^e)

1933

ANNÉE 1933

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Sadok BOUSSOFARA

Né le 6 Décembre 1906, à Mahdia (Tunisie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

RÉACTIVATION DU PALUDISME EN TUNISIE

Adrénalino-Réaction

Président de Thèse : M. le Professeur L. TANON

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, RUE CUJAS

PARIS (5^e)

—
1933

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... G. ROUSSY

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..	MAURICE VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANCON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologie.....	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé- die	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.....	PIERRE DUVAL.
Clinique de la Tuberculose.....	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	LÉON BERNARD.
	MATHIEU.
Professeur sans chaire.....	HOVELACQUE.
	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCQ.
Pathologie médicale.....	BRULE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	GIROUD.
Histologie	DE GAUDART D'ALLAINES
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBFRING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie médicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie chirurgicale.....	VALLÉRY-RADOT.
Ophtalmologie	(Pasteur).
Obstétrique	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.
Obstétrique	VAUDESCAL.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERRER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique médicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	N...
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.
Clinique obstétricale.....	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

M.M.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puericulture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

*En faible témoignage de ma très
vive affection et de ma reconnaissance.*

A MES FRERES

HASSEN, JILANI, BRAHIM

*En témoignage d'une affection
profonde et en souvenir des sacrifices
qu'ils se sont imposés
pour moi.*

AUX MIENS

A MES AMIS

A Mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur TANON

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR D'HYGIÈNE ET DE MÉDECINE PRÉVENTIVE

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse. Hommage de mon
profond respect.*

A Monsieur le Docteur VILLAIN

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

INSPECTEUR D'YGIÈNE EN TUNISIE

*Qui m'a inspiré le sujet de ce
travail, en témoignage de ma
vive gratitude pour sa bien-
veillance et son précieux con-
cours.*

A Monsieur le Docteur BRUN

CHIRURGIEN-CHEF ET DIRECTEUR DE L'HOPITAL SADIKI

A TUNIS

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Hommage de reconnaissance et
de profond respect.*

A TOUS MES MAITRES ET PROFESSEURS
de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris

A TOUS MES MAITRES
des Hôpitaux Sadiki et Ernest-Conseil, à Tunis

INTRODUCTION

Depuis plus que jamais, la question du paludisme est à l'ordre du jour en Tunisie où plus que partout ailleurs, cette maladie se présente comme un fléau plus redoutable qu'on ne le pense. Il persiste à l'état endémique, faisant chaque année un nombre élevé de victimes, éclatant parfois en épidémie massive, frappant presque tout le pays et coïncidant souvent avec les années de bonnes pluies et avec l'intensification de la colonisation qui nécessite le forage des puits artésiens, le captage des eaux, les canalisations, les fontaines, les réservoirs etc. (voir rapport Ch. Comte) et l'on pourrait dire que pour la Tunisie, l'eau qui est un élément si précieux, est parfois très nuisible.

C'est ainsi que tout médecin qui compte s'installer en Tunisie cherche à bien connaître le paludisme, a l'attention attirée sur une foule de questions concernant cette maladie : épidémiologie, diagnostic, traitement, prophylaxie.

Cette affection à l'état latent se présente avec une symptomatologie si polymorphe que bien souvent le diagnostic est embarrassant.

Les malades apyrétiques se présentent avec une anémie plus ou moins intense accompagnée d'hypertrophie splénique. Sur ce fond d'anémie se dessinent des localisations viscérales diverses qui donnent à chaque malade sa physionomie particulière. Le rate, le foie, le rein, le système nerveux réagissent selon des modalités différentes, avec une intensité plus ou moins grande, selon l'état infectieux palustre, la saison, le parasite infectant, et se manifestant par une symptomatologie riche et diverse : anorexie, asthénie, troubles dyspeptiques, dyspnée, très grande fatigabilité, courbature, douleurs lombaires et avec cela, aucun épisode fébrile et pas d'hématozoaires dans le sang circulant.

Devant de pareils malades, dans un pays comme le nôtre, il faut toujours soupçonner le paludisme, mais pour les traiter comme tels, faut-il s'assurer de son diagnostic et une fois ce diagnostic fait, il serait intéressant de savoir à quel moment il faudra cesser le traitement et quand le malade cessera pratiquement d'être paludéen. L'on conçoit, en effet, l'intérêt primordial du point de vue hygiène sociale à connaître les réservoirs du virus, les porteurs de germes que sont ces paludéens latents pour les stériliser et les empêcher d'infecter les jeunes anophèles qui iront répandre partout le terrible fléau. Combien la lutte contre le paludisme serait précaire si on se contentait de traiter les accès fébriles par quelques injections de quinine qui les jugulent en l'espace de 2 ou trois jours, donnant ainsi une guérison trompeuse et passagère. D'ailleurs,

les accès finis, la quinine n'agira plus sur ces paludéens chroniques dont les parasites sont bien cachés dans les organes profonds et ils feront sûrement plus tard d'autres accès.

Nous voyons par là l'utilité des différentes méthodes de réactivation et de mobilisation de l'hématozoaire dans le paludisme chronique ou latent : utilité de ramener les parasites dans le sang circulant où ils sont plus facilement décelables et plus aisément vulnérables aux différentes **médications**.

C'est pour cela qu'il nous a paru intéressant de contribuer faiblement, avec le concours bienveillant du Docteur Villain, chargé de la lutte antipaludique en Tunisie, à l'étude de la réactivation du paludisme latent ou chronique. Certes, nous n'avons pas la prétention de vouloir faire une étude d'ensemble — la question serait trop vaste et dépasserait nos moyens. — Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la réactivation par l'adrénaline, méthode simple, inoffensive, tout en constituant une médication adjuvante du paludisme, maladie essentiellement hypotensive.

Loin de nous d'ailleurs la pensée d'apporter quelque chose de nouveau à cette étude, la question a été trop étudiée pour qu'il nous soit permis de faire autre chose que de rassembler quelques observations que nous avons pu recueillir durant notre internat à l'hôpital Ernest-Conseil de Tunis. Nous avons employé l'adrénaline chez nos paludéens du service; malheureusement, le grand nombre de paludéens qui vien-

ment se faire hospitaliser sont en période d'accès fébrile primitif ou de rechute accidentelle et ne peuvent nous intéresser pour notre étude.

Nous étudierons dans ce travail, tout d'abord les moyens de laboratoire employés pour le diagnostic du paludisme où nous serons le plus bref possible, étant donné qu'on trouvera cette partie traitée dans tous les traités de parasitologie (voir notamment le traité de M. Marchoux sur le Paludisme).

Nous parlerons ensuite des différentes méthodes de réactivation : historique et interprétation des divers ordres de phénomènes amenant la rechute du paludisme.

Nous étudierons l'adrénalino-réaction dans le paludisme au triple point de vue diagnostic, pronostic et thérapeutique.

Nous donnerons enfin un certain nombre d'observations personnelles, montrant l'utilité d'employer cette méthode qui pourrait permettre de faire le diagnostic de paludisme en dehors de tout accès, de stériliser et blanchir les malades en débusquant les hématozoaires des organes profonds et servir ainsi de test de guérison.

CHAPITRE I^{er}

MOYENS DE LABORATOIRE EMPLOYES POUR LE DIAGNOSTIC DU PALUDISME

Autrefois, Patrick Manson proposait trois signes pour faire le diagnostic de la malaria.

- 1° L'examen microscopique du sang.
- 2° L'épreuve à la quinine.
- 3° L'intermittence des accès.

« Une intermittence, disait-il, avec des intervalles de 2 ou 3 jours, ne se rencontre que dans le paludisme ». C'est exact dans le paludisme typique, mais elle ne nous est d'aucun secours dans le paludisme au début où les fièvres ont pour caractère d'être continues ou rémittentes, ni dans les formes larvées « les équivalents palustres » (Janselme et Rist) qui sont des manifestations bénignes, en général apyrétiques et d'un polymorphisme extrême, ni dans le paludisme latent non plus où le principal caractère est l'apyrexie.

Il en est de même de la quinine qui reste peu démonstrative dans les fièvres graves et rémittentes. Dans une observation de paludisme dans les Flandres

(1916), MM. Francis Rathery et R. Michel relatent le cas d'une fièvre pernicieuse où l'action de la quinine a été remarquable, mais non immédiate, et ils concluent ainsi : « Le diagnostic du paludisme est souvent délicat lorsque la recherche de l'hématozoaire est négative. Dans ce cas, l'action de la quinine ne tranche pas nécessairement ce diagnostic ».

Reste l'examen microscopique du sang : recherche de l'hématozoaire. C'est le vrai moyen diagnostic, seul critère absolu : méthode simple, rapide, que tout praticien doit employer au lit du malade cliniquement paludéen, soit en accès, soit apyrétique : faire un étalement mince sur une lame, deux gouttes épaisses sur une autre, bien sécher rapidement, colorer au Giemsa et vous avez sur votre lame tous les détails hématologiques et parasitologiques désirables.

Que l'on trouve des hématozoaires, c'est un signe de certitude pour le diagnostic, mais une recherche négative ne peut à elle seule infirmer le diagnostic de paludisme par un bon examen clinique.

En effet, souvent, l'hématozoaire n'est pas décelable dans le sang; on ne le trouve pas souvent à la période de début du paludisme, on ne le trouve pas entre les accès ou quand on a déjà donné de la quinine au malade. Parfois, on ne trouve pas d'hématozoaires au cours de l'accès même, tel le cas du parasite de la tierce maligne qui accomplit une partie de son cycle schizogonique dans les organes hématopoétiques; le sang peut, s'il n'existe qu'une génération de parasites, se montrer stérile à l'acmé de l'accès. (Traité d'infec-

tion parasitaire de Neveu-Lemaire). Enfin, chez les paludéens chroniques, on n'a pas beaucoup de chances de trouver de parasites dans le sang périphérique.

Dans tous les cas où l'on ne trouve pas d'hématozoaires, certains auteurs ont proposé de faire le diagnostic en se basant, soit sur la présence de leucocytes mélanifères, soit sur les modifications de la formule hémoleucocytaire.

a) *Leucocyte mélanifère*. — Lorsqu'on parcourt soigneusement une préparation de sang paludéen renfermant ou non des parasites, il arrive assez souvent que l'on rencontre des leucocytes contenant dans leur cytoplasme des inclusions caractéristiques : grains noirs opaques qu'un éclairage très fort peut faire paraître couleur bronze verdâtre et qui sont, en outre, irrégulières de forme, de nombre, de dimensions, tantôt en blocs véritables, tantôt, au contraire, en fines poussières éparpillées. Ces grains proviennent de la phagocytose par la cellule blanche des plasmodies palustres; ils constituent le résidu inaltéré du pigment malarique. La constatation de ces leucocytes mélanifères équivaldrait donc à celle des hématozoaires.

b) *Formule hémoleucocytaire*. — Monocytose caractéristique coïncidant avec une augmentation des lymphocytes petits et moyens et une diminution totale du nombre de leucocytes (Leucopenie). Mais la constatation d'une pareille formule qu'on pourrait trouver dans d'autres intoxications ou infections parasitaires n'offre qu'une valeur d'orientation pour le diagnostic.

A côté de ces différentes méthodes visant à dépister soit le parasite dans le sang, soit la modification des éléments figurés du sang, il y en a d'autres qui ont pour but de mettre en évidence des modifications humorales de l'organisme, relevant de la même cause.

La plus importante est la réaction de Henry, dont nous nous contentons de donner ici le principe, tel que le définit son auteur : « Quand un antigène venu de l'extérieur pénètre dans l'organisme et s'y multiplie, celui-ci réagit en donnant des anticorps. Nous appelons *exo-antigènes* ces antigènes venus de l'extérieur. A côté de ces *exo-antigènes*, envisageons les antigènes produits dans l'organisme à la faveur de divers processus infectieux ou autres : nous les appelons *endo-antigènes* ou pour abréviation, *endogènes*. Ces endogènes pourraient faire apparaître des anticorps spéciaux : des *anti-endogènes*. Or, les lésions histopathologiques du paludisme sont dues à l'accumulation dans l'organisme de deux pigments dérivés de l'hémoglobine :

1° Le pigment ocre, pigment ferrugineux, sorte d'albuminate de fer;

2° Le pigment mélanique, dont la constitution est moins bien connue, véhiculée par le sang et les urines.

Nous considérons ces pigments comme des endogènes et nous avons pensé que ces endogènes pouvaient faire apparaître dans le sérum des propriétés floculantes utilisables pour le diagnostic.

Ne pouvant facilement obtenir ces antigènes, nous

les remplaçons par des antigènes de substitution. (*Algérie Médicale*, juillet 1932).

C'est ce qui a amené M. Henry à envisager deux réactions :

a) La ferro-floculation, dont l'antigène artificiel est constitué par une solution de métharfer Bouty ou d'albuminate de fer Merck;

b) La mélano-floculation, dont l'antigène n'est autre qu'une suspension fine et stable de mélanine naturelle extraite de la choroïde de l'œil du bœuf.

Ces réactions sont positives, surtout dans le paludisme chronique en l'absence de fièvre. Voici d'ailleurs, d'après Henry, les divers cas qui peuvent se présenter :

1° Les réactions sont positives : presque certitude de paludisme.

2° Une réaction est légère, l'autre est nette : il s'agit presque toujours de paludisme.

3° Réactions toutes deux positives, mais légères : probabilité de paludisme.

4° Réactions nettement dissociées : possibilité de paludisme.

5° Les deux réactions négatives : ne pas exclure la malaria, répéter l'épreuve en dehors de la fièvre.

En général, ajoute-t-il, la mélano-réaction est plus sensible que la ferro-floculation qui, parfois, faible ou absente pendant l'accès, est surtout positive dans l'apyrexie intercalaire.

Nous voyons donc la grande valeur que pourrait avoir cette réaction, soit dans le diagnostic de la malaria aigüe sans parasites visibles dans le microscope par les méthodes ordinaires, soit dans la confirmation d'un paludisme chronique où l'hématozoaire ne se présente pas dans le sang circulant, soit enfin pour suivre l'évolution de la thérapeutique chez les malades traités.

Enfin, ajoutons qu'il y a une foule d'autres épreuves sérologiques que nous ne citons que pour mémoire :

— Méthode de déviation et de complément.

— Procédé de précipitation au moyen d'antigènes variés.

Extrait d'hématies parasitées (De Blasi).

Extrait d'organes humains parasités (Taliaferro).

Extrait d'oocystes d'anophèles infectés (Manson-Bahr).

Culture d'hématozoaires (Thomson, Rorr).

— Etude de variation des albumines sanguines (inversion du rapport serine globuline hypoprotéinémie).

— Etude de la bilirubinémie (réaction de Van den Berch). (Voir *Tunis Médicale*, octobre 1933).

Toutes ces méthodes, y compris la réaction d'Henry, ne sont que d'une utilité limitée pour le médecin praticien. Elles nécessitent des examens prolongés, des recherches multiples et fréquentes de laboratoire, qui ne peuvent être pratiquées que dans les services bien outillés. C'est donc à la première méthode, la recherche de l'hématozoaire dans le sang, que nous devons nous attacher. Si nous ne le trouvons pas, parce

qu'il est bien cantonné dans les organes profonds, nous pouvons aller ponctionner la rate, mais c'est un moyen trop dangereux pour être employé. Mais ce qu'il est plus facile de faire, c'est d'essayer de provoquer sa chasse vers le sang périphérique : d'où les différentes méthodes de réactivation et de mobilisation de l'hématozoaire dans le paludisme.

CHAPITRE II

DES DIFFERENTES METHODES DE REACTIVATION

A. — HISTORIQUE

Le professeur Rieux, il y a une dizaine d'années, avait nié l'existence du paludisme chronique et disait que chez les malades à l'abri de réinfections, l'hématozoaire disparaissait du sang et de l'organisme de tous les impaludés dans le cours de l'année qui suit la dernière impaludation. Il est d'ailleurs revenu sur cette opinion et il est unanimement admis maintenant que la primo-infection du paludisme ne confère pas l'immunité, le germe causal persiste dans l'organisme pendant un temps d'une durée plus ou moins longue après la guérison apparente d'un accès fébrile ne provoquant dans l'organisme infecté que des réactions atténuées.

L'hématozoaire, en effet, se cantonne pendant des périodes très longues au sein des divers parenchymes

profonds : rate et moëlle osseuse surtout et y vit dans ces conditions indéfiniment, d'une vie entièrement latente, non sans pouvoir cependant de loin en loin se réveiller inopinément en donnant lieu à des paroxysmes fébriles d'étiologie indiscutable et rappelant ainsi son existence à des malades qui, parfois, éloignés de toute réinfection possible, croyaient bien avoir définitivement oublié qu'ils avaient été auparavant impaludés.

Le professeur Vittorio Ascoli, de Rome, définit ce paludisme latent : « cet état où un sujet héberge sûrement l'hématozoaire du paludisme et par intervalles en montre dans son sang périphérique quelques formes dans leurs divers stades d'évolution ou pas du tout; les dommages qu'il en reçoit, ou ils ne sont pas ressentis, ou ils sont représentés par des troubles passagers, ou ils sont masqués par d'autres maladies. De toutes façons, il peut présenter des accès fébriles typiques, à la suite de l'intervention de quelque cause provocatrice ».

En 1922, M. le professeur Chauffard rapportait le fait suivant observé chez un charretier qui avait été atteint dix ans auparavant de fièvre palustre et paraissait pleinement guéri. Au cours de son travail, cet homme avait reçu dans l'hypocondre gauche, en pleine région splénique, un coup de timon assez violent. Trois jours après, il arrivait en plein accès paludéen qui se renouvela à plusieurs reprises sous le type tierce jusqu'au jour où la médication quinique en eut facilement raison.

M. le professeur Zieneman a montré à son tour que le délai fixé par M. Rieux pouvait être notablement allongé. Il a vu des rechutes de paludisme se produire jusqu'à la cinquième ou sixième année après la première infection.

MM. Blanchard et Lin, en 1929, ont rapporté à la Société de Pathologie exotique un cas de fièvre paludéenne à P. malarié survenu six ans après la première infection.

MM. Marchoux et Montel confirment la possibilité de ces réviviscences tardives de paludisme et rappellent qu'on a cité des rechutes après six, dix, treize ans.

Le professeur Nocht a rapporté qu'à Hambourg, en 1927, une femme fit une grave maladie, à la suite de laquelle une transfusion fut nécessaire. Son fils pris comme donneur avait contracté le paludisme pendant la guerre et n'en avait plus ressenti d'atteintes depuis 1920. La mère, cependant à la suite de la transfusion, contracta le paludisme à p. vivax après incubation normale.

M. Ch. Flandin, dans un article récent, soutient que le paludisme semble infecter l'individu à titre définitif. Il a vu chez des malades anciennement impaludés, et ne présentant plus depuis des années, même une ébauche d'accès, que les fatigues de la guerre avaient amenés des reprises de paludisme aigu. Chez d'autres, il a vu le coup de chaleur déclencher des accès paludéens cinq ans après la guérison. De même, chez un typhique grave, le paludisme est venu com-

pliquer la convalescence 19 ans après le retour de Madagascar et une guérison paraissant complète.

M. Ph. Decourt a rapporté à la Société de Médecine et Hygiène tropicale l'observation d'un malade atteint de paludisme en faisant son service et qui, revenu en France, présenta à l'occasion d'un traumatisme chirurgical, 9 ans plus tard, une récurrence de paludisme, sans qu'aucune réinfection n'ait été possible. La récurrence fut prouvée par la constatation des hématozoaires dans le sang et par la transmission du paludisme à une personne n'ayant jamais quitté la France, à l'occasion d'une transfusion sanguine. Au cours de la discussion qui suivit, M. Marcel Léger rappela le record de latence, 60 ans, signalé en 1907 par MM. Rist et Boudet, concernant une femme ayant quitté à l'âge de 10 ans les colonies, n'ayant jamais séjourné depuis lors dans les localités où elle aurait pu s'infecter et qui fit à 70 ans une fièvre avec schizonte de *P. malarié* dans le sang.

M. Nobécourt a publié une observation où il a constaté la transmission du paludisme latent à un enfant à la suite d'une transfusion sanguine.

M. Fuchs Walfing cite un cas de rechute de paludisme à Davos, chez un malade ayant quitté la zone infectée (Tiflis) depuis 3 ans et en apparence indemne depuis 12 ans. Une injection de tuberculine provoque le réveil du *P. malarié*.

Le docteur Brun, dans la *Presse Médicale* du 13 décembre 1919, note la fréquence des accès palustres survenus chez des paludéens chroniques qui ont subi

une intervention même bénigne : « L'élévation de température, dit-il, est indépendante du mode d'anesthésie : générale, rachidienne, régionale ou locale. La température s'élève brusquement le soir même de l'opération ou le lendemain, pour atteindre 39, quelquefois même 40, cette élévation n'est pas précédée de frissons que l'on observe au cours de l'accès spontané du paludisme. Elle n'est pas non plus suivie de sueurs profuses. Le pouls est bien frappé, vibrant, sa fréquence ne dépasse pas 80, 90, 100; le parallélisme avec la courbe thermique n'étant pas conservé. Le malade n'est nullement abattu, l'examen du malade, celui de la plaie, est négatif. Cet accès est ordinairement unique. »

Il nous a été donné à nous-mêmes d'observer ces derniers temps deux cas de ce genre. Le premier est celui de notre camarade B., interne de l'hôpital Sadiki, ancien paludéen, n'ayant pas eu d'accès depuis fort longtemps. Avant d'aller au service militaire, il s'est fait opérer d'une appendicite; le lendemain de l'opération, une élévation de température à 39°, il prend de la quinine, il ne revoit plus d'accès. Le deuxième est celui d'un jeune homme de 20 ans, Salah K., admis en oto-rhinolaryngologie le 6-10-33 pour mastoïdite gauche. Ancien paludéen, — son dernier accès remonte à un an — trois jours après son opération, il fait un crochet de 40°, en prend une lame : présence d'hématozoaires.

Le docteur Villain, dans sa thèse, avait signalé le rôle de la chaleur et du froid, provocateurs d'accès

palustres dans l'armée d'Orient. « J'ai eu l'occasion, dit-il, de parler du rôle néfaste joué par la chaleur dans la genèse des accidents palustres. Comme toujours, la graine n'attend que l'occasion favorable pour germer, nos hommes surmenés physiquement et exposés aux dures atteintes d'un soleil de feu, firent leurs accès d'une manière synchrone. Lors de l'attaque de P. et de l'occupation de ce village, du 18 juin au 8 juillet 1916, de très nombreux malades se présentèrent à la visite. L'état sanitaire jusque-là excellent se trouva rompu du jour au lendemain. Ils s'en vinrent presque tous l'après-midi en bandes de fiévreux avec des températures de 40 et 41°. Des phénomènes analogues s'observèrent toutes les fois qu'un gros effort fut exigé des troupes. Pendant les marches forcées du mois de septembre, alors que nous prenions part aux opérations contre Monastir, j'ai vu des hommes bien portants au départ, présentant de violents accès au bout de quelques kilomètres, qui nécessitèrent leur évacuation immédiate au moyen des premiers véhicules rencontrés.

L'action du froid est identique à celle de la chaleur. Récemment, la guerre faite dans les montagnes à des altitudes dépassant parfois 2.000 mètres, au milieu du vent glacé et du brouillard, fut la cause d'une recrudescence très marquée de paludisme. De nombreuses récidives se produisirent par réviviscence du parasitisme endogène sous l'influence du fléchissement de l'organisme. Des cas certains et non pas rares furent observés, de paludisme primaire tardif, démon-

trant par la même occasion l'existence d'une période de latence insoupçonnée.

On voit le rôle primordial joué par ces facteurs débilissants dans la germination du paludisme pour nos troupes, rôle très connu d'ailleurs, et qui fut si redoutable dans les grandes entreprises coloniales du Tonkin et de Madagascar. La guerre d'Orient peut s'ajouter à la liste. »

On pourrait ainsi prolonger indéfiniment la liste des auteurs qui ont observé la recrudescence du paludisme chronique ou latent, sous des influences diverses : traumatismes chirurgical ou obstétrical, maladies intercurrentes, fatigue, chaleur, froid, etc. : preuve indiscutable que l'hématozoaire, une fois dans l'organisme, y persiste fort longtemps caché sans s'extérioriser, soit en se montant dans le sang périphérique, soit en donnant des accès fébriles.

B. — ACCÈS, RECHUTE, RÉACTIVATION

Pourquoi un individu qui est sûrement porteur d'hématozoaires ne présente-t-il pas d'accès fébriles?

Pour Golgi, l'accès fébrile coïncide avec la maturation des hémospores et avec l'immersion dans le torrent circulatoire des produits de la shizogonie. On peut donc penser que dans le paludisme latent, le processus de multiplication est arrêté ou ralenti, ou bien se fait d'une façon irrégulière ou désordonnée, à

cause d'un traitement insuffisant ou d'une résistance particulière du parasite.

Pour Bigmani, c'est une question de charge parasitaire; il faut un certain nombre de shizontes pour provoquer l'accès, mais il arrive très souvent d'observer des individus qui en proie à une forte charge parasitaire, la supportent très bien, sans la moindre esquisse fébrile, alors que d'autres, avec une charge très faible (en particulier la fièvre quarte), ont des accès qui se succèdent avec une régularité chronologique.

Pour d'autres auteurs, dans le paludisme chronique, on ne trouve que des formes asexuées (gametes), alors que les formes jeunes asexuées (shizontes) feraient défaut. Mais des examens attentifs permettent de trouver en dehors de tout accès fébrile, les deux formes.

Pour Blanchard et Manson, les excès coïncident avec la mise en liberté dans le sang des toxines provenant de l'éclatement des corps en rosace. Il a été comparé par Abrami au choc hémoclasique provoqué par l'introduction de substances colloïdales dans le sang.

Et l'on penserait alors que la rémission des accès soit due à l'existence dans le sang d'une substance lytique pour les shizontes, détruisant ceux-ci et les empêchant de donner naissance aux toxines pyrétogènes. C'est à cause de la destruction de ces shizontes par les humeurs, dit Carnot, « que les accès s'arrêtent spontanément et sans aucun traitement ».

Le docteur Spezzafumo a pu voir dernièrement

dans son service de l'Hôpital Garibaldi de Tunis, chez des individus impaludés, par des examens en série, pendant plusieurs jours, les parasites devenir de plus en plus rares pour disparaître complètement du sang de ces individus, sans aucun traitement.

Tels sont les différents points de vue pour expliquer l'accès paludéen et la rémission de la fièvre. Nous pouvons sûrement en ajouter d'autres en fouillant la littérature médicale : c'est dire qu'il est encore difficile d'expliquer la cause de la chute spontanée de la température et par là même de la rechuté dans le paludisme.

Nous pensons avec le docteur Spezzafumo que le problème du paludisme latent est lié d'une part, à la biologie du parasite, et d'autre part, à la réaction de défense de l'organisme.

« La biologie et la morphologie des parasites, dès lors qu'ils disparaissent dans le sang périphérique, pour se nicher dans les organes internes, nous est si peu connue que nous ne pouvons rien dire sur ce qui se passe pendant la phase pour ainsi dire hibernante ou de stase. » L'organisme, en outre, ne reste pas indifférent au parasite, il réagit par des modifications humorales et cytologiques ainsi que l'ont démontré Henry (Séro-floculation et mélanoréaction) et Rocchi (Intra-dermo-réaction à la mélanine) qui ont toujours la valeur de réaction de défense d'immunité et qui peuvent mettre le parasite en des conditions difficiles de vie et de développement.

La non-extinction des germes démontre de leur côté

un pouvoir d'adaptation biologique au milieu humoral ou sanguin ainsi modifié. Une preuve indirecte nous en est fournie par l'observation; c'est surtout à la période de paludisme latent qu'on trouve les formes sexuées. Or, n'est-ce pas une loi de biologie générale que lorsqu'un organisme inférieur commence à trouver des conditions peu propices de développement sur un terrain, qu'il prend des caractères sexués pour la conservation de l'espèce.

Ainsi, les paludéens chroniques ou latents feront toujours d'autres accès qui peuvent être graves, venant compliquer d'autres maladies. Il vaudrait mieux les provoquer chez ces paludéens en bonne santé, pour tendre à les traiter fortement et les blanchir une fois pour toutes.

Différentes méthodes ont été employées pour réveiller le paludisme latent; il s'agit, soit de provoquer l'accès, soit tout simplement de mettre les hématozoaires en circulation. Nous venons de voir qu'à l'origine de toute rechute, il y avait un choc qui peut être provoqué par différents moyens. On peut classer ces moyens en trois groupes :

1° Moyens physiques

On avait observé que c'était souvent à la suite de traumatismes physiques, de modifications brusques de la pression atmosphérique, d'orages, de désordres diététiques, de changement de climat, d'interventions

chirurgicales ou obstétricales que l'on avait l'explosion d'accès fébriles.

On avait tenté alors de reproduire artificiellement ces perturbations humorales, en faisant faire des exercices musculaires, des marches, des bains chauds et froids, des radiations sur la région splénique, etc.

Renard fait exposer ses malades aux rayons ultraviolets progressivement pendant 14 jours jusqu'à exposition d'une heure.

Bidl, Tempini, en Italie, Carnot et Moreau en France, ont employé des rayons X sur la région splénique. Ces derniers auteurs avaient obtenu des accès deux heures après l'exposition.

E. Dubai rapporte l'observation de 127 paludéens qui ont fait des accès à l'Hôpital militaire du Val-de-Grâce pendant des journées à orage électrique.

Hoffmann fait prendre un bain chaud jusqu'à transpiration abondante tout de suite après un bain froid suivi de frictions énergiques sur tout le corps et en particulier de la région précordiale, enfin repos au lit pendant un jour.

Benhamou faisait faire des épreuves à la course, monter et descendre dix fois de suite les marches d'un escalier.

2° Moyens biologiques

Ces pratiques étant peu commodes, on a cherché à obtenir les mêmes résultats en employant des méthodes plus simples. On a injecté toutes sortes de produits biologiques.

Bauer a pratiqué des injections de sérum de cheval.

Sicher, Von Draga et Neuchlon disent avoir eu de bons résultats avec des injections de lait. Nous-même, avons injecté à trois de nos paludéens apyrétiques sans parasites dans le sang périphérique, 3 cmc. de lait stérilisé dans les muscles fessiers. L'un d'eux seulement a fait un léger crochet de 38° avec présence de plasmodium falciparum (gametes) dans le sang.

De Luca rapporte dans la *Revue de malariologie* d'Italie une vingtaine d'observations de malades auxquels il avait injecté de la tuberculine. Il dit avoir eu 60 % de résultats positifs, c'est-à-dire apparition de l'hématozoaire dans le sang avec souvent accès fébrile sans aucun accident.

Cuarelli dit avoir obtenu de 40 à 45 % de résultats positifs avec des injections de vaccin antityphoïdique.

Chantriot rapporte différentes observations de réactivation par le vaccin antigonococcique et par le vaccin antistreptococcique. Nous avons remarqué dans le service des contagieux à l'hôpital Ernest-Conseil de Tunis, deux accès fébriles avec présence d'hémétozoaires dans le sang, le premier chez un érysipélateux, ancien paludéen, à la suite d'une injection de propidon, le deuxième chez un malade qui avait un bubon à la suite d'une injection de dmeclos.

3° Moyens chimiques

Mais ces différentes méthodes sont contradictoires dans leurs résultats et peuvent provoquer des chocs

auxquels on ne voudrait pas exposer les malades. D'où l'emploi de différentes substances chimiques dont l'action est moins brutale.

On peut les classer en deux groupes :

1) Les substances qui agissent sur le système hématopoétique, en débusquant le parasite, tel le fer, l'arsenic, le mercure, etc. Cette méthode de réactivation pourrait être superposée à l'activation de la syphilis par le traitement antisyphilitique et la réactivation du Bordet-Wassermann par les injections provocatrices. Elle s'inspire des données du biotropisme si lumineusement énoncé par Milian qui dit : « L'introduction de substances chimiques dans l'organisme, au lieu de tuer le parasite, déclenche des phénomènes biologiques caractérisés par l'exaltation de virulence du germe combattu sous l'influence de la médication administrée. » Il y a, selon la terminologie de Milian, manifestation bioparasitotrope et non affinité destructive ou nécroparasitotropisme.

Le tréponème, sous l'influence de traitement à doses faibles ou insuffisamment rapprochées, se réveille, s'exalte et provoque chez les patients, des accidents divers nouveaux. Il en est ainsi pour l'hématozoaire qui, sous l'influence d'une petite dose de quinine, se réveille, sort de ses repaires hibernaux et va parcourir le sang périphérique.

Sicard, dans la *Tunisie Médicale*, rapportant huit observations de paludéens traités par l'atébriane, fait cette remarque que nous relevons : « Un fait à noter,

dit-il, est l'apparition des croissants dans le sang périphérique après le début du traitement. Ces gamètes sont parfois réfugiées dans les organes profonds inaccessibles à de petites quantités de plasmochrome. Si, par l'effet de l'atébrine, ils sont incités à sortir de leur repaire, ils seront facilement lysés, d'où rechutes moins nombreuses et réservoirs à virus stérilisés dans une plus notable proportion. »

Chantriot, dans *Paris Médical*, rapporte huit observations de malades, hospitalisés à l'hôpital militaire pour syphilis ou chancre mou, ayant été impaludés depuis longtemps, ou méconnaissant leur paludisme. Il les a vus faire des accès typiques de paludisme avec parasites dans le sang, après des injections de néosalvarsan, de cyanure de mercure, d'hydroxyle de bismuth et de cacodylate de soude à forte dose.

Il nous a été permis de constater dans le service du docteur Cassar, à l'hôpital Ernest-Conseil, plusieurs cas de ce genre parmi lesquels nous rapportons ici deux observations-types.

1^{re} Observ. — Mohamed-ben-Lakar, N° 821, pavillon 8, originaire de Gafour, est admis à l'hôpital, présentant des cicatrices d'ulcère syphilitique à la jambe, avec ankylose du coude. Wasserman + Kahn ++. Il présente des céphalées, des douleurs osseuses profondes, ne se rappelle pas avoir eu le paludisme. Rate débordant légèrement les fausses côtes. Apyrétique. Institution du traitement mixte novar et quinby. Le lendemain de la troisième injection de novar, il fait

un crochet de 39°8, accès paludéen typique, lame, présence d'hématozoaires. Les accès se répètent pendant trois jours. Traitement à la quinine, tout rentre dans l'ordre, et on est obligé de lui donner de la quinine avant chaque injection.

2° *Observ.* — Mohamed-ben-Ali, n° 1401, p. 8, de Sfax, est admis à l'hôpital le 9-8-33 pour plaques muqueuses anales. Apyrétique. Ancien paludéen. Son dernier accès remonte à trois ans. Wassermann ++ Kahn ++. Traité au novar, à la quatrième injection, la température monte à 40°. Frissons. Sueurs profuses. Lame : présence d'hématozoaires. Deux injections de quinine. La température tombe.

A la clinique médicale de Rome, on réactive systématiquement les paludéens chroniques ou latents par le fer, sous forme de carbonate de fer (pilules de Bland du Codex); on en donne six par jour à raison de 2 pilules chaque fois pendant 5 jours. Quelquefois, il y a des accès fébriles, souvent on retrouve le parasite à l'examen de la lame.

Voilà les principales substances chimiques employées pour dépister un paludisme camouflé ou méconnu. Nous ne pouvons nous étendre davantage, tel n'est précisément pas le sujet de notre travail. Pratiquement, il paraît donc possible de réactiver un paludéen par toutes substances chimiques pyrétogènes ou non, capables de provoquer un choc et d'agir sur le système hématopoétique.

Mais il serait plus intéressant d'avoir à sa disposi-

tion une substance qui s'attaque directement à la rate, principal réservoir de l'hématozoaire, en la faisant se contracter et chasser le parasite dans la circulation sanguine, tout en étant inoffensive; cette substance, c'est l'adrénaline que nous allons étudier.

CHAPITRE III

ADRENALINO-REACTION DANS LE PALUDISME

Deux propriétés essentielles de l'adrénaline lui assurent le prestige de son emploi dans la mobilisation de l'hématozoaire vers le sang périphérique.

Contraction de la rate (réservoir de parasites) et hypergloburie adrénalinique.

La contractilité de la rate déjà étudiée par Claude Bernard, est signalée dans l'article de Besnier du Dictionnaire Dechambre, comme provoquée par la quinine, la strychnine et le courant électrique. D'autres agents ont été mis en évidence, notamment l'adrénaline (Schaffer et Moor) dont l'action sur la rate a été longuement étudiée en France par de nombreux auteurs, notamment Ph. Pagniez et ses élèves, Binet et ses élèves, Benhamou et ses élèves, etc., etc. Il serait superflu de résumer ici leurs travaux qui sont longuement et clairement exposés dans différentes revues et ouvrages. Il nous suffit de transcrire la conclusion d'un article de M. Binet, dans la *Presse Médicale*, n° 91: « La rate, réservoir de globules rouges, réservoir

contractile, placé sous la dépendance et du système nerveux et de l'adrénalino-sécrétion, réservoir déversant dans la circulation des hématies en réserve, sous l'influence du travail musculaire et du besoin d'oxygène, est une notion qui semble solidement établie. On peut dire que cet organe joue un rôle considérable comme organe régulateur à effet immédiat de la teneur du sang circulant en globules rouges. »

La constatation de la contraction de la rate est devenue quelque chose de facile, un examen à la portée de tout le monde. Pour une petite rate, c'est l'accroissement important du nombre des globules rouges après l'injection d'adrénaline qui met en évidence sa contraction. Pour les splénomégalias, grosses ou moyennes, c'est la notation directe des dimensions de l'organe sur l'écran, un quart d'heure après l'injection d'adrénaline. On peut ainsi aisément suivre la diminution progressive de l'ombre en suivant la technique de Benhamou qui s'est bien occupé ces derniers temps de la splénocontraction adrénalinique pour faire le diagnostic étiologique des splénomégalias. En effet, pour Benhamou, après l'épreuve de l'adrénaline, toute rate chronique qui se contracte nettement à l'écran, et d'après l'hématimètre, fait penser au paludisme, paludisme bénin qu'il faut continuer à traiter. Une rate paludéenne qui ne se contracte plus est de mauvais pronostic, car elle peut être cause d'une complication possible : ictère, ascite, hémorragies diverses. Il faut l'enlever.

Il étudia cette splénocontraction en faisant des ra-

diographies en série de 5 en 5 minutes, après injection de 1 mgr. d'adrénaline sous-cutanée. Il constata que la contraction commence 5 minutes après l'injection, atteint son maximum vingt minutes après, commence à reprendre son volume à partir de la trentième minute, pour atteindre ses dimensions primitives une heure et demie après l'injection. Cette contraction splénique est contemporaine à une polyglobulie de chasse qui suit les mêmes modalités.

D'ailleurs, Benhamou constata la même contraction à l'effort musculaire et surtout à l'émotion chez un sujet normal (après l'explosion d'une ampoule d'appareil à rayons X). Cette contraction à l'émotion est une preuve de plus de la contraction adrénalique (théorie de Canonne sur l'émotion) : on sait d'après le savant américain que l'émotion déclenche une adrénalinémie qui est responsable de certaines modifications viscérales (paralysie de l'intestin) et humorales (hyperglycémie). Or, la rate est peut-être l'organe le plus sensible à l'action de l'adrénaline.

Mais dans les travaux de Benhamou, que nous avons pu consulter, on ne voit pas l'auteur mentionner la recherche de l'hématozoaire après l'injection d'adrénaline, peut-être que cette recherche n'avait pas un gros intérêt étant donné que pour lui, comme nous l'avons dit plus haut, lorsqu'une splénomégalie se contracte nettement à l'écran, il faut penser au paludisme et ne plus s'attarder à cette hypothèse si les réponses sont nettement négatives. Cependant, les trop grosses rates très anciennes, fibreuses et sclérosées, ne se

contractent pas elles sont pourtant bien paludéennes, mais elles sont assimilables aux rates primitives, telles que splanomégalie de Banti ou splénomégalie à nodules de Gandy Gamma pouvant causer de multiples accidents, doivent être enlevées s'il n'y a pas de contre-indication tirée de la formule sanguine ou de l'état du foie.

Quant à nous, ce qui nous a intéressé, c'est la recherche de l'hématozoaire dans le sang et la constatation de la courbe thermique après l'injection d'adrénaline.

De nombreux auteurs ont étudié ce dernier point de vue et sont d'accord pour vanter l'action réactive de l'adrénaline, mais des divergences de vues persistent sur la forme de cette réactivation. Les uns voient en cette méthode la rechute du paludisme « l'accès typique », d'autres la simple réapparition dans le sang périphérique de l'hématozoaire jusque-là invisible; d'autres enfin, trouvent que cette méthode n'est pas toujours sûre et prétendent que l'adrénalino-réaction, même répétée, reste très fréquemment négative chez des paludéens avérés.

MM. Gobert, Krouch et Villain ont présenté au II^e Congrès international du Paludisme, un travail sur l'action comparée de la plasmochine et la quinine dans le traitement du paludisme tunisien. Ils ont injecté de l'adrénaline à des paludéens en traitement et ont noté dix fois l'apparition du plasmodium dans le sang périphérique où il n'existait pas avant l'injection, deux fois où l'accès a éclaté après l'injection

d'adrénaline et trois autres cas où il s'agissait d'un mouvement fébrile de 37°4.

Concuilescu, Léon Hermann et Mlle Hirsset, de Roumanie, ont rapporté douze observations de paludéens chroniques, réactivés par l'adrénaline, six résultats positifs et six négatifs, mais les six derniers cas, remarquent-ils, sont traités depuis trois ans continuellement par la quinine et l'arsenic.

Bouyoucos, d'Athènes, a pratiqué 146 injections d'adrénaline sur 107 paludéens, hommes et femmes. « Sur ce total de 146 injections, nous avons eu, dit-il, six accès fébriles survenus, 1, 4, 22, 24, 48 et 96 heures après celles-ci, toutefois, nous ne considérons qu'un seul de ces accès comme provoqué par l'adrénaline, parce que seulement dans ce cas, nous avons pu constater un parallélisme complet entre l'évolution du parasite mobilisé tout de suite après l'injection et la fièvre qui fit son apparition au commencement du troisième cycle évolutif du plasmodium, c'est-à-dire 92 à 96 heures plus tard. Le seul phénomène, ajoute-t-il, qu'il est possible d'observer constamment, c'est l'apparition de l'hématozoaire dans le sang périphérique où, par la même méthode d'examen, on ne pouvait l'y mettre en évidence auparavant. Les parasites apparaissent dans le sang 15 à 30 minutes après l'injection et s'y trouvent encore parfois plusieurs heures après celle-ci. »

Nous remarquons que sur les 107 paludéens chroniques ou latents injectés par M. Bouyoucos, l'adrénalino-réaction a été positive dans 61 cas.

Le docteur Ph. Decourt, dans un article récent, montre l'utilité de cette réaction et l'avenir qu'elle pourrait avoir dans le traitement du paludisme.

Cette méthode séduisante, simple, et sans aucun danger pour le malade, nous a été conseillée par le D^r Villain, inspecteur d'hygiène, chargé de la lutte antipaludique en Tunisie. Nous l'avons appliquée à nos paludéens avec le concours très précieux de nos maîtres, le D^r Broc, Médecin-chef des hôpitaux Sadiki et Ernest-Conseil, et le D^r Bouhajib, Médecin-adjoint. Ce qui nous intéressait, bien entendu, c'était la recherche de l'hématozoaire avant et après l'injection. Nous prenions, suivant le conseil du D^r Broc, en même temps, la tension artérielle et le pouls de nos malades, avant et après l'injection.

TECHNIQUE DE L'ADRÉNALINO-RÉACTION

Voici la technique que nous avons employée. Pendant 4 ou 5 jours, on observait le malade en lui faisant journellement un prélèvement de sang (étalement et goutte épaisse) pour éliminer le cas d'apparition intermittente du parasite. Si tous ces examens restent négatifs, on injecte 1 mgr. d'adrénaline diluée dans 5 à 6 cmc. de sérum physiologique dans l'épaisseur des muscles fessiers. On fait un prélèvement avant l'injection ; ensuite, on fait un autre prélèvement un quart d'heure, une demi-heure, une heure et demie,

deux heures et vingt-quatre heures après l'injection. Si cette injection est négative, on la recommence 48 heures après, en augmentant la dose progressivement de 1/2 mgr. à chaque fois, ainsi que la dilution au sérum physiologique.

Si la réaction est positive, nous traitons le malade, nous le laissons se reposer ensuite une dizaine de jours et on recommence l'injection, et ainsi de suite jusqu'à la négativité complète de la réaction. Nous notons avant et après l'injection la température, le pouls et la tension artérielle.

La technique de l'examen a une très grosse importance pour l'interprétation des résultats que l'on obtient avec la méthode de réactivation et il ne serait pas inutile de donner ici quelques précisions sur la façon dont nous faisons le prélèvement.

1° *Frottis mince*. — Piquer le doigt bien sec (non lavé à l'alcool) sur le dos de la phalangette, au moyen d'un vaccinostyle.

Presser très modérément, essuyer la première goutte.

Recevoir une goutte suivante à l'extrémité d'une lame propre et sèche et à l'aide d'une lame rôdée, poser à 45° dans la goutte de sang (qui fuse le long de cette lame), étaler d'un mouvement lent et continu, sans jamais perdre le contact ni revenir en arrière.

Sécher aussitôt en agitant à l'air.

Un bon étalement ne doit pas atteindre l'extrémité ni le grand côté de la lame.

Colorer au Giemsa classique ou au Giemsa original

à l'eau, selon la méthode de Villain et Comte. Examen de la lame à l'immersion.

Mais l'examen du frottis mince, simple, très utile, parce que permettant une différenciation aisée des formes de parasites, ne suffit pas quand les parasites ne sont pas très nombreux dans le sang périphérique. C'est pour cela que nous avons toujours fait en même temps la goutte épaisse qui est plus rapide, porte sur un plus grand nombre de globules rouges et donne incontestablement de meilleurs résultats.

2° *Confection de gouttes épaisses.* — Prélever une grosse goutte de sang et par un mouvement en spirale, de l'angle de la lame d'étalement, chercher à obtenir un disque homogène de 1 cm. de diamètre environ.

Faire une deuxième goutte à côté, identique à la première.

Sécher à plat sous un couvercle pour empêcher les poussières et les mouches de s'y poser.

Colorer et examiner comme pour le frottis mince.

RÉSULTATS DE NOS OBSERVATIONS

Nous avons pratiqué sur 25 paludéens une, deux, et parfois trois injections d'adrénaline. Voici sommairement les résultats que nous avons obtenus :

1° Nous avons vu 4 parmi eux faire des accès fébriles (observations 1, 2, 3 et 17). Pour le premier, le

frisson se déclenche 48 heures après l'injection (*P. falciparum* gametes tout de suite après l'injection dans le sang périphérique). Le deuxième 60 heures après l'injection (même forme de parasite). Le quatrième 36 heures après l'injection (*P. vivace* dans le sang après l'injection). Quant au troisième, nous avons remarqué un crochet de 37°9, 96 heures environ après l'injection, mais nous n'avons jamais pu trouver de parasites dans le sang, ni tout de suite après l'injection, ni après l'élévation de température à 37°9. Il se peut que ce dernier ait fait une infection bénigne quelconque, lui ayant donné une légère fièvre.

Il est à remarquer que le malade de l'observ. 1 est en traitement pour le paludisme, il est entré à l'hôpital avec une température de 38°, mais depuis 20 jours déjà, il n'avait plus de fièvre. Sa température oscillait entre 36 et 36°5; plus de traitement depuis près de 10 jours. Le malade de l'observ. 2 n'a jamais présenté d'hématozoaires dans le sang, n'a plus de température depuis une semaine environ, n'a reçu aucun traitement.

2° Quinze de nos malades impaludés depuis 2 à 3 ans ou plus, porteurs d'une splénomégalie moyenne, n'avaient pas présenté de rechute depuis trois à quatre mois. La réaction a été positive chez ces malades; on trouvait l'hématozoaire, en général le *P. falciparum* (forme en croissant) une demi-heure à trois-quarts d'heure après l'injection. Aucun d'eux n'a présenté d'accès ni de frissons, ni d'élévation de température, même légère, ni de sueurs, en un mot, aucun phéno-

mène de choc. Nous les avons traités quand même, les sachant sûrement paludéens. Ici donc, l'adrénaline n'a fait que mobiliser les hématozoaires.

3° Sept de nos paludéens n'ont présenté aucun phénomène pathologique remarquable après l'injection d'adrénaline : pas d'accès, pas d'hématozoaires, dans le sang, pas de phénomènes de choc. Nous avons répété deux, trois et parfois quatre fois l'injection d'adrénaline sans aucun résultat. Nous avons pratiqué sur eux d'autres méthodes de réactivation : aux uns, nous avons fait des Rayons X; aux autres, des Rayons ultra-violets sur la région splénique; à d'autres enfin, nous avons pratiqué des injections de lait stérilisé. Nous n'avons pas été plus heureux non plus, et nous n'avons enregistré aucun résultat positif. Ces malades sont en général des anciens paludéens dont la primo-infection remonte à 10 et 15 ans, ils sont porteurs d'une très grosse rate, descendant jusqu'à la crête iliaque et occupant parfois tout l'abdomen qui forme un seul bloc dur, bosselé. Naturellement, ces grosses rates sclérosées et fibreuses ne se contractent plus sous aucune influence. D'ailleurs, les malades n'en sont nullement affectés et supportent très bien cette splénomégalie formidable. Seul, leur moral souffre et ils viennent souvent au chirurgien pour se débarrasser de cette masse gênante et inesthétique.

Voilà sommairement les résultats que nous avons obtenus de l'adrénalino-réaction et qu'on trouvera en détails dans les observations ci-après.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Kalifat D., N° 1.726, P. 2.

Ce malade vient se faire hospitaliser parce qu'il souffre de la tête; il a une céphalée intense, dit-il, avec vertiges. Il dit avoir la fièvre depuis un mois, survenant tous les jours, sans horaire fixe. Transpiration. Vomissements. Admis à l'hôpital. On ne remarque chez lui rien de particulier, sauf une rate dépassant de deux travers de doigt les fausses côtes. Il présente un seul frisson et une température à 38°.

Recherche d'hématozoaires : présence de falciparum (shizontes). On commence le traitement par le quino-stovarsol. La température tombe dès le lendemain. On continue le traitement une semaine après son entrée; on reprend l'examen du sang le 4 octobre; absence de parasites. Jusqu'au 16 octobre, pas de traitement; le malade ne présente rien de particulier; sa température n'a jamais atteint 37°.

Le 16, injection d'adrénaline (1 mgr.). Lame, présence de *P. falciparum* (gametes).

Le 18 au soir, accès typique avec 39° de fièvre.

Le lendemain 19, second accès, température à 40°, gros frissons et sueurs profuses. Lame, présence de *P. falciparum* (toutes les formes). On recommence le traitement au quino-stovarsol, malgré des vomissements répétés le 21 et 22 octobre. La température tombe et il ne refait plus d'accès.

Le 27, deuxième injection d'adrénaline (1 mgr.). Lame, présence de *P. falciparum*, mais pas de frissons, pas d'élévation de température. On suit le traitement en l'atténuant.

Le 28, lame : négative. Injection d'adrénaline (3°). Lame : absence d'hématozoaires.

Une nouvelle réactivation est faite le 1^{er} novembre, elle est négative. Le malade, que nous considérons comme guéri définitivement, sort le 3 novembre.

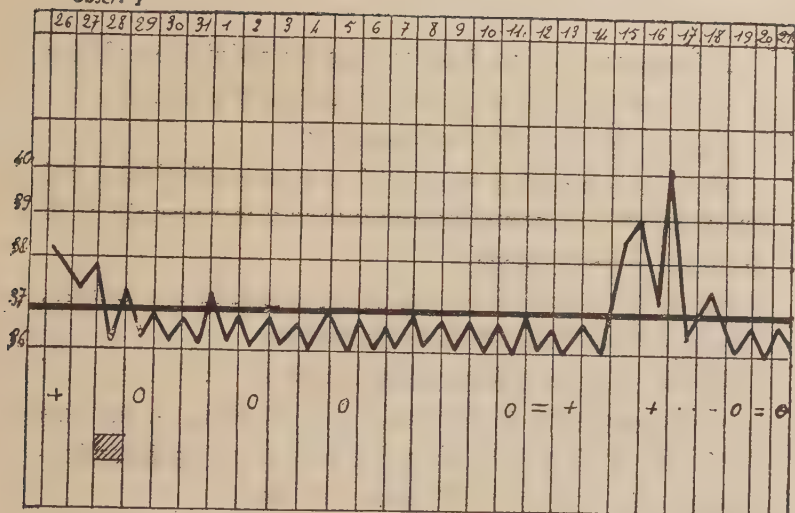
OBSERVATION II

Ameur B., N° 1884, P. 2.

Malade depuis deux mois environ, se plaint de fièvre avec frissons survenant sans régularité, suivie de transpiration. Il a des vertiges et une perte d'appétit totale.

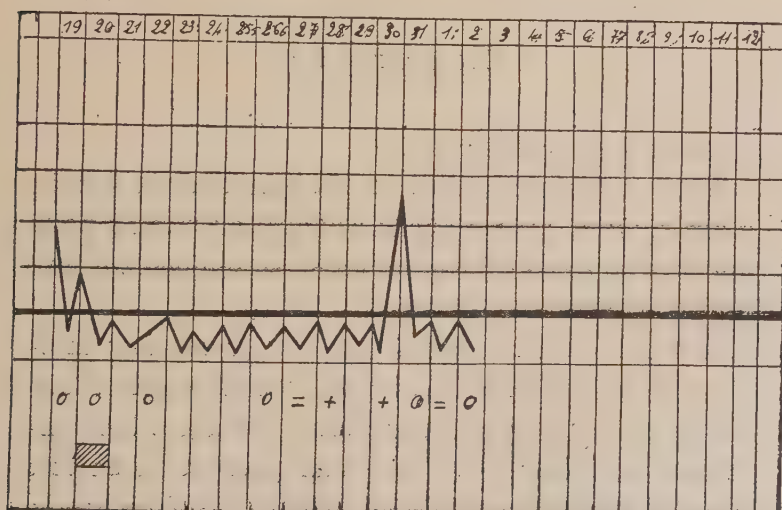
Il n'a jamais eu de paludisme auparavant et ne se rappelle pas avoir reçu de traitement quelconque.

obser. I



+ Presence d'hématozoaires
 0 absence
 = injec. d'adrénaline

obser. II



+ Presence d'hématozoaires
 0 absence
 = injec. d'adrénaline

A l'examen, on ne trouve rien de spécial, sauf une langue saburale et une rate légèrement palpable.

Lame : absence d'hématozoaires.

Deux jours après, on prend une nouvelle lame qui est négative. La température tombe à la normale et le malade se sent mieux.

Le 23 octobre, c'est-à-dire 5 jours après son entrée, on lui fait une injection d'adrénaline.

Lame : présence d'hématozoaires.

Le 25 au soir, il fait un accès typique, avec une fièvre de 39°5. Traité au quino-stovarsol, sa température tombe et il ne refait plus d'accès.

Une deuxième injection d'adrénaline le 1^{er} novembre ne donne aucun résultat. Le malade sort guéri le 5 novembre.

OBSERVATION III

Othman B. N° 1118. P. 2.

Entre à l'hôpital le 25-6-33. C'est un malade âgé de 5 ans environ, amené par le chaouch du bureau pour état fébrile datant d'une semaine, accompagnant une diarrhée verdâtre et fétide.

Examen : On lui trouve une très grosse rate arrivant jusqu'à l'ombilic, avec un ventre souple. Tous les autres organes sont normaux, sauf une teigne ancienne. On pense à un kala-azar possible et on fait tous les examens qui restent négatifs, sauf les lames faites le 3-7-33 qui montrent la présence d'hématozoaires.

Traité par la quinine, la fièvre tombe, la rate regresse légèrement, la diarrhée change de couleur et diminue.

Le 3-8-33, nouvelle lame : absence d'hématozoaires.

On continue quand même le traitement par la quinacrine, la rate semble diminuer notablement puisqu'elle n'est plus qu'à quatre travers de doigt des fausses côtes.

Nouvelle lame le 16-8-33 : absence d'hématozoaires.

On continue le traitement par le quino-stovarsol, mais on est obligé de l'arrêter le 5^e jour à cause des vomissements répétés.

On le laisse sans traitement.

Le 19-9-33, nouvelle lame : présence d'hématozoaires.

Traitement : quinacrine qu'on arrête vite à cause de la réapparition de diarrhée et vomissements.

On lui donne de la quinine pendant 6 jours et on le laisse ensuite sans traitement.

Le 8-10-33, lame : absence d'hématozoaires.

Le 9-10-33, injection d'adrénaline.

Lame : négative.

Au bout du 3^e jour, un crochet de température de 37°9.

Examen du sang, absence d'hématozoaires.

La température tombe.

Une nouvelle injection d'adrénaline le 27-10-33.

Lame : négative.

Le malade est encore à l'hôpital, il ne présente rien de particulier, sauf sa rate qui demeure encore assez

grosse, mais qui a diminué notablement depuis son entrée.

OBSERVATION IV

M'Hamed H. N° 1842. P. 9.

C'est un journalier qui est venu se faire hospitaliser parce que depuis 15 jours environ, il a de la température survenant deux fois par semaine. Le malade dit avoir eu le paludisme il y a trois ans environ et a pris des cachets à ce moment-là.

Il se plaint de douleurs abdominales; est souvent constipé. Examen : c'est un malade anémié; il a une rate qui déborde de trois travers de doigt les fausses côtes; abdomen souple; tous les autres organes normaux.

Bordet-Wassermann +++ Kahn+.

Tension artérielle 13-8 au vakez.

Pouls 58.

N'a pas fait de température depuis son entrée à l'hôpital.

Examen du sang : négatif.

Injection d'adrénaline.

Pouls 76.

Examen du sang : présence d'hématozoaires. (P. falciparum (gametes).

Traité à la quinine et cacodylate de soude.

— Une semaine après, nouvelle injection d'adrénaline.

Lame : absence d'hématozoaires.

On le relève un peu de son anémie et on l'envoie au dispensaire antisiphilitique.

OBSERVATION V

Hassin M. N° 1145. P. 9.

C'est un ouvrier agricole qui déclare avoir eu du paludisme il y a environ 5 ans. La dernière rechute remonte à près d'un mois, il avait des accès quotidiens survenant entre 4 et 5 heures du soir. Il fit à ce moment-là une série de 6 injections de quinine et reprit son travail, mais il constata l'augmentation progressive, dit-il, de sa rate et de son ventre; c'est ce qui le fit venir à l'hôpital.

Admis le 13-7-33, pour céphalées, anorexie, et fatigue générale.

Examen : malade anémié, conjonctive décolorée, présence d'ascite avec une rate palpable. B.-W. négatif dans le sang et dans le liquide d'ascite. On ponctionne son ascite et on retire près de 10 litres de liquide. Il refait au bout de 10 jours cette ascite.

Injection de Neptal. Nouvelle ponction 4 jours après. A l'examen des autres organes, rien d'anormal, sauf une légère congestion aux bases des deux poumons.

Des lames faites à plusieurs reprises n'ont donné aucun résultat.

Injection d'adrénaline. Prélèvement du sang : gamètes de falciparum rarissimes.

— Le pouls qui était de 70 avant l'injection monte à 100 tout de suite après l'injection. On fait un traitement intensif à la quinine qui l'améliore légèrement.

OBSERVATION VI

Khelifa S. N° 1901. P. 9.

C'est un malade qui a eu le paludisme pour la première fois en 1918, à Salonique, où il s'est fait traiter. Trois mois après, il refait du paludisme. Evacué sur l'hôpital royal de Nice, d'où il sort guéri après un long traitement. A refait de nouveaux accès en 1932, à Ksous-Essaf, son pays natal, qui ont cessé sans traitement.

Le 23 octobre, il se présente à la consultation pour céphalées intenses, douleurs articulaires, fourmillements à la plante des pieds.

Examen : malade très anémié, ventre souple, rate débordant de cinq travers de doigt les fausses côtes, poumon, cœur, foie : normaux.

Wassermann négatif.

Tension artérielle, 12,5 au vakez.

Pouls : 64.

Examen du sang : le 24-10-33, négatif.

Injection d'adrénaline, prélèvement du sang : négatif.

Pouls : 95.

Le 26-10-33, deuxième injection d'adrénaline.

Examen du sang : présence de plasmodium falciparum en croissant.

On lui fait 6 injections de quinine à raison de 1 gr. par injection.

On combat son anémie par le foie de veau, l'hémoustule cacodylate de soude; il sort de l'hôpital le 6 novembre, très amélioré.

OBSERVATION VII

Mohamed C. N° 1844. P. 9.

C'est un malade, jardinier, qui déclare avoir eu le paludisme il y a environ un an; il a été hospitalisé à cette date pendant une semaine, il est sorti guéri.

Vient actuellement à l'hôpital parce qu'il éprouve une céphalée intense, des douleurs articulaires et une légère fièvre vespérale avec transpiration.

A l'examen : ventre souple, rate à peine perceptible, cœur, poumons, foie normaux.

B.-W et Kahn + + +.

Selles : absence de parasites. Kystes et œufs.

Lame : absence d'hématozoaires.

Numération globulaire : 4.619.000 globules rouges.
2.480 — blancs.

Hémoglobine : 34 %.

Tension artérielle : 14,5.

Pouls : 74.

Injection d'adrénaline. Présence d'hématozoaires dans le sang.

Pouls : 100.

Traité à la quinine pendant une semaine.

Une deuxième réactivation est négative.

On traite son anémie et on envoie le 4 novembre se faire traiter au dispensaire anti-syphilitique.

OBSERVATION VIII

Mohamed A. N° 1834. P. 10.

C'est un maçon, qui déclare avoir eu le paludisme depuis deux ans; au cours de ces deux années, il a fait deux séries de 6 injections de quinine. Se plaint actuellement d'une température vespérale avec légers frissons quotidiens et une polydypsie, avec fatigue générale et insomnie. Admis le 13-10-33, on l'examine: il a un ventre souple, rate qui déborde de quatre travers de doigt les fausses côtes, tension artérielle : 14,6. pouls : 72. Urine : ni sucre, ni albumine.

Prélèvement du sang : absence d'hématozoaires.

Injection d'adrénaline : négative.

Deux jours après, nouvelle adrénalino-réaction : positive.

On le traite à la quinine; on lui donne des reconstituants.

Le 29-10-33, adrénalino-réaction : négative.

Le malade sort de l'hôpital guéri.

OBSERVATION IX

Abd'el Majid K. N° 1932. P. 9.

C'est un malade, étudiant. Fait remonter son palu-

disme à deux ans. A reçu depuis cette date 12 injections de quinine. Actuellement, il dit que depuis une semaine, il a des accès quotidiens, avec une température de 39°. Se plaint de céphalées, vertiges et constipation.

Admis le 20-10-33. Depuis son entrée à l'hôpital, il n'a pas fait d'accès.

A l'examen : ventre souple, rate débordant de trois travers de doigt les fausses côtes.

Tension artérielle : 15,8.

Pouls : 72.

Température : 36,4.

Examen du sang : négatif.

Adrénalino-réaction.

Pouls : 90. Présence d'hématozoaires.

On le traite à la quinine pendant une semaine.

Nouvelle adrénalino-réaction : négative.

Quitte l'hôpital pour reprendre ses études.

OBSERVATION X.

Kilani M. N° 1874. P. 9.

C'est un malade qui fait remonter son paludisme à trois ans. N'a reçu aucune modification. Au début de l'été 1933, a eu son dernier accès, et s'est fait traiter à l'hôpital de Mateur.

Le 28-10-33, il se présente à la consultation pour douleurs abdominales et anorexie.

Examen : ventre souple, rate débordant de deux travers de doigt les fausses côtes.

B.-W. et Kahn : négatifs.

Tension artérielle : 12,4.

Pouls : 70.

Température : 37°.

Examen du sang : négatif.

Adrénalino-réaction.

Pouls : 100.

Présence d'hématozoaires.

On lui refait six injections d'un gramme de quinine.

On recommence les lames qui sont négatives.

Nouvelle adrénalino-réaction négative.

Mais le malade reste très anémié et on le garde à l'hôpital pour le soigner encore.

OBSERVATION XI

Alima M. N° 1833. P. 10.

C'est un malade, cordonnier, qui a eu son paludisme il y a 3 ans. Il dit que les accès venaient à cette date tous les deux jours et qu'il a eu deux séries de 6 injections après lesquelles il reprit son travail et n'a rien éprouvé depuis.

Le 10-9-1933, le malade vient consulter parce qu'il a de fortes douleurs articulaires et des vomissements après les repas.

Examen : abdomen souple, rate débordant de six travers de doigt les fausses côtes, cœur, poumon, foie

normaux. Tension artérielle : 13,6, pouls : 68, température : 37,5.

Examen de lame : négatif.

Injection d'adrénaline.

Pouls : 98.

Lame : présence d'hématozoaires.

Traitement à la quinine.

Le 5-10-33, examen du sang : absence d'hématozoaires.

Deuxième injection d'adrénaline.

Examen du sang : p. falciparum (gamètes).

Nouvelle série de piqûres de quinine.

Le 15-10-33, injection de 2 mgr. d'adrénaline.

Examen du sang : négatif.

Le malade sort guéri le 20 octobre.

OBSERVATION XII

Salah G. N° 1943. P. 9.

Ouvrier agricole. Fait remonter son paludisme à 10 ans, mais présente des accès tous les automnes durant 10 à 15 jours. Depuis 3 ans, n'a pas reçu de traitement. Il montra sa rate qui a augmenté de volume, n'a rien dans ses antécédents. Il est père de quatre enfants vivants. Se présente le 19-9-33 à la consultation pour diarrhée verdâtre, vertiges et ballonnement du ventre.

Examen : Abdomen volumineux, rate très grosse, arrivant à deux travers de doigt du pubis et allant à

quatre ou cinq travers de doigt du flanc droit, très dur et bosselé.

Pétéchies nombreuses sur le thorax et l'abdomen.

Gros œdème des membres inférieurs.

Cœur, poumons normaux.

Tension artérielle : 12,5.

Pouls : 64.

Température : 36,5.

Selles : absence de parasites, kystes et œufs.

Examen du sang le 22-9-33 : négatif.

Injection de 1 mgr. d'adrénaline.

Pouls : 90.

Lame : absence d'hématozoaires.

Le 25-9-33, l'injection de 1 mgr. 1/2 d'adrénaline, le malade étant sous l'écran.

On ne voit pas de contractions.

Examen du sang : négatif.

Le 27-9-33, injection de 2 mgr. d'adrénaline, examen du sang : négatif.

On remonte le malade de son anémie intense et il sort le 2-11-33, légèrement amélioré.

OBSERVATION XIII

Mohamed K. N° 1934. P. 9.

Paraît s'être impaludé pour la première fois en 1930.

Ce premier accès, qui a duré un mois, est disparu sans aucun traitement. Fait remonter son dernier accès au mois de juin dernier, où il a reçu une série

de six injections de quinine. Le 28-9-33, il est admis à l'hôpital, se plaignant de céphalées, inappétence, vomissements après les repas, et légers frissons quotidiens.

A l'examen : rate déborde de trois travers de doigt les fausses côtes, légèrement douloureuse; cœur, poumon, foie normaux.

Conjonctive légèrement décolorée.

Pouls : 70.

Température : 37,3.

Examen du sang : négatif.

Injection d'un mgr. d'adrénaline : présence d'hématozoaires.

Traitement pendant 10 jours par la quinine.

Nouvelle réactivation à l'adrénaline : résultat négatif.

Le malade sort guéri le 20 octobre.

OBSERVATION XIV.

Abid A. N° 1181. P. 9.

C'est un journalier. Déclare s'être impaludé il y a deux ans. A reçu à cette période une injection de quinine et quelques dragées ou cachets.

Récidive un après. Accès quotidiens.

Se présente à la consultation le 15-10-33 avec une lettre de son médecin portant le diagnostic du paludisme.

Il est admis et se plaint de fatigue générale, de vertiges et de bourdonnement d'oreilles.

A l'examen : abdomen souple, rate débordant les fausses côtes de deux travers de doigt, tension artérielle : 13,6, pouls : 72, température : 36,8.

Examen du sang : négatif.

Injection de 1 mgr. d'adrénaline.

Résultat négatif.

On attend deux jours et on refait de l'adrénaline.

Examen du sang : présence d'hématozoaires, *P. Falciparum* (gametes).

On fait un traitement pendant 10 jours à la quinine et au cacodylate de soude. Le malade quitte l'hôpital guéri.

OBSERVATION XV

Ouvrier agricole. Croit s'être impaludé il y a quatre ans et a reçu à cette date 6 injections de quinine. A été hospitalisé il y a un an environ, au service des osseux, pour tumeur blanche du genou probable.

Se présente le 20-10-33 à la consultation, se plaignant de douleurs au niveau de la région rénale, d'une constipation opiniâtre et d'une digestion pénible.

A l'examen : une rate déborde de 5 travers de doigt les fausses côtes; ventre souple, tension artérielle : 12,5, pouls : 66, température : 36,5.

Examen du sang : absence d'hématozoaires.

Le 22-10-33, injection de 1 mgr. d'adrénaline.

Pouls : 98.

Examen du sang : présence de *P. falciparum* (croissant).

Traitement à la quinine et au cacodylate.

Le 22-11-33, nouvelle injection d'adrénaline.

Examen du sang : négatif.

Le malade sort guéri.

OBSERVATION XVI

Hedi D. N. 1244. P. 9.

Malade depuis deux ans environ, à cette date il prétend avoir eu un jour un grand frisson qui l'a obligé à quitter son travail et à rentrer chez lui. Ce frisson se répéta tous les jours pendant 4 à 5 jours et le médecin lui fit une série de piqûres de quinine qui l'avaient énormément soulagé. N'a pas eu de récurrence.

Le 21-7-33, il vient à la consultation, se plaignant de douleurs abdominales, de vomissements après les repas.

Examen : Rate déborde de quatre travers de doigt les fausses côtes.

Poumons, cœur, foie, normaux.

Tension artérielle : 11°5.

Pouls : 68.

Température : 37.

Examen du sang : négatif.

Injection de 1 mgr. d'adrénaline : présence d'hématozoaires.

Traitement à la quinine : cacodylate. On lui donne

de l'hémostyle, du foie de veau pour le remonter de son anémie.

Le 15-8-33, nouvelle injection d'adrénaline.

Le malade sort le 5-9-33 guéri.

OBSERVATION XVII

X... N° 1625. P. 10.

Paraît s'être impaludé depuis 14 ans. La première fois, il a traîné sa maladie pendant une année, ayant des accès quotidiens espacés de 2 mois environ et n'a reçu aucune médication. Récidive après 3 ans. Traité à ce moment-là insuffisamment. Depuis sept ans, n'a plus présenté d'accès. Mais il constate que son ventre augmentait sans cesse de volume. Se fait hospitaliser à l'examen. On est frappé d'une ascite moyenne, on lui enlève par ponctions 4 litres de liquide : à ce moment, on voit une rate débordant de 6 travers de doigt les fausses côtes. Foie assez gros. Examen du poumon : pleurésie droite. B. W. et Kahn + + +. Examen du liquide pleural : dépôt léger contenant du sang, des cellules endothéliales et des lymphocytes. Absence de B. K. et autres microbes.

Traitement : Neptal et Muthanol.

Deux mois après son admission, le malade n'a pas bien changé, présente toujours les mêmes symptômes, une tension très faible : 11,4, un pouls à 70, température à 37.

Examen des lames : absence d'hématozoaires.

Injection de 1 mgr. d'adrénaline. Résultat immédiat négatif.

Mais 36 heures après l'injection, le malade est pris de frissons; on lui reprend des lames qui montrent la présence d'hématozoaires (vivaces). On lui fait un traitement complet par la quinine et on l'envoie au dispensaire anti-syphilitique pour compléter son traitement.

OBSERVATION XVIII

Mohamed T. N° 1881. Pavillon 9.

Journalier, 56 ans. Déclare avoir été impaludé il y a 10 ans et fait remonter son dernier accès à 2 mois. Vient consulter parce qu'il tousse, a des sueurs nocturnes et un manque total d'appétit. Il se plaint en plus, de douleurs des membres inférieurs. A reçu 4 injections de quinine lors de son dernier accès.

Est admis à l'hôpital le 10-9-33.

A l'examen : malade anémique, apyrétique, température : 36°7, poumon : râles de bronchite, cœur, foie normaux, tension artérielle : 12,7, pouls : 68, rate : 4 travers de doigt au-dessus des fausses côtes.

B.-W. ++ Kahn++ Hecht++++.

Le 15-9-33, injection de 1 mgr. d'adrénaline.

Pouls : 90.

Lame : présence d'hématozoaires.

Six injections de 1 gr. de quinine.

Le 21-9-33, examen du sang négatif.

Le 22-9-33, injection de 1 mgr. 1/2 d'adrénaline.

Lame : négative.

On lui fait une série de 12 injections de cacodylate de soude à 0,10 et on le renvoie au service de syphili-graphie pour recevoir son traitement.

OBSERVATION XIX

Moldi A. N° 1682. P. 2.

Nie toute atteinte palustre antérieure. Est admis le 20-9-33 se plaignant d'une céphalée intense, avec un état fébrile et frissons quotidiens survenant dès cinq heures de l'après-midi et précédant une transpiration abondante.

Cet état dure depuis 10 jours, le malade est très constipé, accusant une légère prostration.

Examen : rien d'anormal, sauf une rate à peine perceptible et un état de prostration marqué.

Le 22-9-33, séro-diagnostic et hémoculture : négatifs.

Lame : présence d'hématozoaires *P. falciparum* (shizontes).

Traitement au quino-stovarsol.

Le 7-10-33, examen du sang : absence d'hématozoaires.

Le 10-10-33, injection d'adrénaline.

Examen du sang : négatif.

Le 25-10-33, deuxième injection de 1 mgr. 1/2 d'adrénaline. Examen du sang : positif; on recommence

le traitement au quino-stovarsol pendant 10 jours.

Examen du sang : négatif.

Le malade sort sur sa demande.

OBSERVATION XX

Majou M. N° 1875. P. 10.

Journalier. Déclare avoir été impaludé à Takelsa il y a 4 mois pour la première fois. A reçu à ce moment-là une série de 6 injections de quinine ainsi que de la quinine par la bouche en cachets. Ce traitement qui dura un mois le remit complètement. Depuis 4 jours, a eu de nouveaux frissons. Il prit des cachets pendant 5 jours, ce qui le rétablit.

Le 18-10-33, il se présente à la consultation pour des douleurs abdominales, des courbatures, une légère insomnie.

A l'examen : ventre souple, rate débordant de trois travers de doigt les fausses côtes; cœur, poumon, foie : normaux, tension artérielle : 15,7, pouls : 70, température : 36,5.

Examen du sang : négatif.

Injection de 1 mgr. d'adrénaline. Résultat négatif.

Deux jours après, deuxième injection de 1 mgr. 1/2 d'adrénaline : résultat négatif.

Le 28-10-33, séance d'U.-V. sur la région splénique. Aucune réaction. Examen du sang : négatif.

Le malade reste à l'hôpital pour être examiné du point de vue digestif.

OBSERVATION XXI

Fradj N. N° 1847. P. 10.

C'est un berger qui déclare avoir été impaludé depuis 6 ans. Le début de sa maladie a été marqué par des accès quotidiens. A reçu à cette date six injections de 1 gr. de quinine. Revoit les mêmes accès chaque année à la même période, et prend pour les juguler de la quinine en cachets.

Le 14-10-33, se présente à la consultation pour douleurs abdominales, fièvre vespérale avec sueurs abondantes.

Deux jours après son hospitalisation, il fait un accès. On lui fait un examen de sang qui est négatif. On le traite par la quinine. Examen : très grosse splénomégalie, descendant jusqu'à l'ombilic, dure, bosselée. Foie : débordant de deux travers de doigt les fausses côtes. Cœur, poumons, normaux.

B.-W. Kahn : négatifs.

Urée : 0,392.

Tension artérielle : 14,8.

Pouls : 70.

Température : entre 36°5 et 37°5.

Examen du sang : absence d'hématozoaires.

Injection d'adrénaline. Pouls : 96.

Examen du sang : négatif

Deuxième injection de 1 mgr. 1/2 d'adrénaline deux jours après.

Examen du sang : négatif.

Le malade quitte l'hôpital le 25-10-33, sans terminer son traitement, à cause du décès de sa femme.

OBSERVATION XXII

Sliman M. N° 1942. P. 10.

Nie toute impaludation antérieure; il aurait eu cependant des accès de fièvre à l'âge de cinq ans, que le malade attribue à une insolation.

Depuis trois mois, le malade se trouvait en proie à un léger frisson qui l'amena à consulter le médecin, lequel lui fit quatre injections de quinine.

Vient consulter le 27-9-33 pour douleurs à la fosse iliaque droite, descendant le long de la cuisse. Douleurs articulaires au niveau de l'épaule et du coude droits.

Examen : malade très anémié, rate descendant à 5 travers de doigt des fausses côtes; poumon, cœur, foie : normaux; tension artérielle : 12,7, pouls : 65, température : 36,8.

Examen du sang : absenté d'hématozoaires.

Injection d'adrénaline.

Lames : négatives.

Le 2-10-33, nouvelle injection d'adrénaline : résultat négatif.

Le 5-10-33, injection de 3 cmc. de lait stérilisé : aucun phénomène de choc; pas d'hématozoaires dans le sang.

On se contente de traiter le malade comme un anémique ordinaire.

OBSERVATION XXIII

Hassen A. N° 1821. P. 9.

Impaludé chronique, sujet depuis au moins 4 ans en été-automne. N'a pas été quininisé. Début actuel de la récidence remonte au mois de juin dernier. Vient consulter le 10-9-33 parce qu'il souffre de céphalées, tachycardie, d'essoufflement et de lenteurs à la digestion. A l'examen : ventre souple, rate débordant de quatre travers de doigt les fausses côtes. Tous les autres organes normaux. Tension artérielle : 12,6. Pouls : 70. Température : 36,5.

Examen du sang : négatif.

Réactivation à l'adrénaline : résultat négatif.

Traitement pendant 15 jours pour son anémie avec du cacodylate de soude et du foie de veau.

Le 20-9-33, nouvel examen du sang : négatif.

Le 21-9-33, nouvelle réactivation : résultat négatif.

Le 23-9-33, séance de Rayons X sur la région splénique et la région précordiale. Aucune réaction. L'examen du sang se montre toujours négatif.

Le malade sort le 1-10-33, légèrement amélioré.

OBSERVATION XXIV

Bechir A. N° 1389. P. 9.

N'aurait pas eu de paludisme depuis quatre mois. A une première atteinte, il y a cinq ans, date à laquelle ses accès venaient tous les deux jours et reçut

à ce moment-là une série de 6 injections de quinine, il n'a pas revu d'accès.

Mais il se rappelle que le médecin avait dit à son père que l'examen de son sang était négatif.

Actuellement, vient se faire hospitaliser pour des troubles gastriques, consistant en nausées, parfois vomissements après les repas. Manque d'appétit. Douleurs lombaires. A l'examen, on lui trouve une grosse rate, qui descend à cinq travers de doigt au-dessous des fausses côtes. Sa tension artérielle de 13,7, son pouls à 70, sa température à 36°8.

Examen du sang : négatif.

Le 10-9-33, réactivation à l'adrénaline : résultat négatif.

Traitement pendant une semaine avec des petites doses de quinine.

Nouvel examen du sang le 16-9-33 : résultat négatif.

Le 18-9-33, injection de 1 mgr. 1/2 d'adrénaline : résultat négatif.

Le malade quitte l'hôpital le 25-9-33 sur sa demande et se trouve très amélioré.

OBSERVATION XXV

Hassin B. N° 1461. P. 9.

Malade, ouvrier agricole, ne donne pas de renseignements sur ses antécédents palustres. Cette fois-ci, son accès remonte au 28 sept. 1933. Fièvre continue. A pris 5 ou 6 dragées de quinine à cette date et sa fièvre

est tombée au bout de la première semaine. Vient consulter le 6-10-33.

A l'examen, on lui trouve une grosse rate; tous les autres organes : normaux; tension artérielle : 12,5, pouls : 70, température : 36,8.

Malade très anémié, conjonctive décolorée. Etat vertigineux continu.

Examen du sang : négatif.

Du 10 au 15, on lui donne des fortifiants et une faible dose de quinine, et on lui fait chaque jour une lame, mais nous n'avons eu aucun résultat positif.

Le 17-10-33, réactivation adrénalinique.

Le lendemain, le malade se sent légèrement mieux.

Examen du sang : présence de *P. falciparum* (gamètes).

On lui fait un traitement à la plasmochine, injection de 3 cmc. pendant quatre jours.

Examen du sang le 22-10-33 : absence d'hématozoaires.

Le 25-10-33,, nouvelle réactivation à l'adrénaline.

Examen du sang : absence d'hématozoaires.

Le malade quitte l'hôpital le 27-10-33 et on lui donne un billet pour venir au service se faire des piqûres de cacodylate de soude et recevoir des fortifiants.

D'ailleurs, nous espérons le réexaminer de nouveau.

CONCLUSION

Dans ce court travail, on pourrait conclure que le paludisme crée un état d'instabilité humorale, puisque toute atteinte de l'organisme est susceptible de rappel de paludisme. Tous les facteurs de choc sont à l'origine des rechutes, que ce soit un choc physique, chimique ou biologique.

Ce phénomène de choc fournirait d'ailleurs un moyen diagnostic utile dans beaucoup de cas méconnus, larvés ou seulement soupçonnés. Il réaliserait en quelque sorte la réactivation de l'affection à l'hématozoaire et permettrait une thérapeutique plus énergique et plus suivie en vue de la stérilisation des malades.

Mais ces différents moyens provocateurs de chocs pyrétogènes ne sont pas parfois exempts de tous dangers et ne peuvent facilement être acceptés par les malades. C'est pour cela qu'il faudrait avoir recours à l'injection d'adrénaline, méthode rapide, facile, et parfaitement inoffensive. Nous avons employé cette méthode et voici les résultats que nous pouvons en attendre :

1° L'adrénaline, en injections hypodermiques ou intra-musculaires de 1 à 2 mgr. diluée dans du sérum physiologique, jouit de la propriété de faire apparaître l'hématozoaire dans le sang périphérique d'un paludéen latent chez qui, auparavant, il était introuvable.

2° L'apparition rapide de l'hématozoaire dans le sang une demi-heure à une heure environ après l'injection est dûe à la mobilisation du parasite dissimulé dans le parenchyme splénique. Cette mobilisation est contemporaine à la contraction de la rate et à l'hyperglobulie de chasse (ces deux phénomènes sont provoqués aussi par l'injection d'adrénaline : travaux de Benhamou et ses élèves).

3° Il n'y a pas en général de rechute de paludisme. Les accès fébriles provoqués par l'adrénalino-réaction sont relativement rares et on ne peut pas constater un parallélisme parfait entre l'évolution des parasites mobilisés tout de suite après l'injection et le moment de l'accès.

4° Plus on est près de la dernière rechute, plus on a de chances d'avoir une adrénalino-réaction positive. Nous avons constaté que chez nos vieux paludéens, l'adrénalino-réaction répétée à plusieurs reprises n'a donné aucun résultat positif.

Etant donné ces différentes propriétés de l'adrénaline dans le paludisme, on pourrait envisager l'utilité de son emploi méthodique au triple point de vue : thérapeutique, pronostic, mais surtout diagnostic.

a) L'adrénalino-réaction peut rendre de grands services quand il s'agit de vérifier le diagnostic clinique.

— soit chez des malades entrés à l'hôpital vers la fin de la période fébrile, durant laquelle l'examen du sang est négatif; elle permettrait alors de vérifier le diagnostic sans attendre une première rechute qui pourrait être longue à venir et d'appliquer un traitement précoce devant la formation des gamètes.

— soit chez des malades présentant des symptômes divers, gastriques, intestinaux, pulmonaires ou autres, venant d'une région palustre, elle permettrait alors de dévoiler un paludisme latent et de donner le traitement approprié.

— soit enfin pour faire le diagnostic de la forme du plasmodium en cause, grâce à l'enrichissement du sang en parasites, chez le paludéen au cours de sa maladie, comme cela a été bien démontré dans les travaux de M. Bouyoucos.

b) Les injections répétées d'adrénaline pourraient aussi servir d'adjuvants au point de vue thérapeutique, grâce à la mobilisation répétée d'hématozoaires dans le sang périphérique où on peut les attaquer par les médicaments appropriés visant ainsi le blanchissement et la stérilisation des malades.

c) Enfin, l'adrénalino-réaction pourrait servir de test de guérison; on pourrait tenir pour guéri un sujet suffisamment traité et chez qui l'adrénalino-réaction répétée à plusieurs reprises, demeure négative. Elle

constitue dans certains cas, dit M. Bouyoucos, d'Athènes, un critère plus sûr que la diminution du volume de la rate.

Vu : le Doyen de la Faculté,
G. ROUSSY.

Vu : le Président de thèse,
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMI et SENEVET. — Pathogénie de l'accès palustre. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 16 mars 1917 et 6 juin 1919).

BAUER. — Sur la reviviscence du parasite de la malaria dans le sang. (*Minerva Medica*, XI^e année, N^{os} 1 et 2).

BENHAMOU, JUDE et MARCHIONI. — L'épreuve de la splénocontraction à l'adrénaline dans les splénomégalies. (*Annales de médecine*, XXV, N^o 3, mars 1929).

BENHAMOU, MARCHIONI et NOUCHI. — Splénocontraction à l'émotion chez l'homme normal. (*Compte-rendu de la Société de Biologie*, février 1929).

BINET. — Splénocontraction à l'exercice musculaire et à l'adrénaline. (*Compte-rendu de la Société de Biologie*, 8 février 1929).

— La rate, organe régulateur de la teneur du sang circulant en globules rouges. (*Presse médicale*, 1926, N^o 91).

BLANCHARD et LIN. — Observations de réactivation de paludisme. (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 2.211, 73, 1922).

BOUFFARD. — Observations de rechute de paludisme. (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 11, 34, 1909).

BOERI G. — Le iniezioni di tubercolina par la ricerca del plasmodie nel sangue. (*Il Morgagni*, N° 3, 1929).

BOUYOUCOS. — Mobilisation des hématozoaires sous l'influence de l'adrénaline. (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXVI, N° 4, 5 avril 1933).

BROQUET. — Découverte du paludisme.

BRUMPT. — Traité de Parasitologie.

BRUN. — Paludisme et Chirurgie en Tunisie. (*Presse Médicale*, 13 décembre 1919).

CANCUILESCO, HERMANN et Mlle HIRCH. — Adrénalino-réaction dans le paludisme latent. (*C. R. de la Sté de Biologie*, XLVIII, 6, 1928).

CARNOT. — Réactivation du paludisme par Rayons X. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 21 décembre 1917).

CHANTRIOT. — Réactivation du paludisme. Valeur, diagnostic. Test de guérison. (*Paris Médical*, 30 nov. 1929).

— Paludisme et Sérologie. (*Revue pratique des maladies des pays chauds*, 1931).

CHATENIER. — Organisation de l'Assistance sociale et de l'Hygiène publique en Tunisie. (Thèse Alger, 1931).

- COMTE Ch. — Rapport sur la lutte antipaludique en Tunisie. (*II^e Congrès International du Paludisme à Alger*, 1930).
- DAZZI A. — Les injections d'adrénaline comme moyen diagnostic de la malaria latente. (*Il Policlinico* (sez Prat) XXVI, fas. 48, 30 nov. 1919).
- DECOURT Ph. — Traitement des Anciens Paludéens par splénocontraction adrénalinique répétée. (*Rev. Méd. et Hyg. tropicales*, 1931, t. XXIII, N^o 4).
- DE LUCA. — Sopra alenni piu recente methodi di slatentizzazione della malaria. (*Rivista di Malarologia*, mai-juin 1932, a. XI, fas. 3).
- DUMOLARD et AUBRY. — Rechutes de paludisme. (*Algérie Médicale*, juillet 1932).
- FOURNIER Berthe. — Des Polyglobulies à court terme par contraction de la rate. (Thèse, Paris, 1926).
- GRALL et CLARAC. — Traité de Pathologie exotique.
- GOBERT, KROUCH et VILLAIN. — Action comparée de la plasmochine et de la quinine dans le traitement du paludisme tunisien. (*C. R. II^e Congrès International du Paludisme*, Alger, 1930, t. II).
- GARIN. — Recherches sur le sang des paludéens. (*Revue pratique des maladies des pays chauds*, 1931).
- HENRY. — Etude sérologique de l'infection palustre. (*Algérie Médicale*, sept. et nov. 1927. — *Paris Médical*, 1929, t. 47, p. 582).
- JEANSELME. — Rechute de paludisme par arsénobenzol. (*Revue pratique des maladies des pays chauds*, 1931).

KELSCH et KIENER. — Traité des maladies des pays chauds.

LACAPÈDE. — L'influence du paludisme sur la syphilis chez l'Arabe. (*Revue pratique des maladies des pays chauds*, 1931).

LAVRAN. — Traité des fièvres palustres.

LEBOURDELLE et LIÉGEOIS. — Pathogénie du Paludisme. (*Paris Médical*, 1929).

LEVI. — Effetti di splenocontrazione adrenalínica sul sangue peripherico et loro-valore pratico. (*Minerva medica*, 1931, a. 22, t. I, N° 4).

MARCHOUX. — Traité sur le Paludisme (1926).

— Observations. (*Annales de Médecine*, 3 oct. 1931, p. 183. — *Bulletin de la Sté de Pathologie exotique*, 13 février 1929).

MILIAN. — Biotropisme palustre. (*Annales des maladies vénériennes*, juin 1922).

— Activation de syphilis par traitement antisypilitique. (*Paris Médical*, 1911).

MOREAU. — Rechutes de Paludisme par Rayons X. (*Bull. de la Sté de Biologie*, 9 nov. 1918).

NOBECOURT et LIÈGE. — Transfusion sanguine et paludisme chez l'enfant. (*Revue pratique des Maladies des Pays chauds*, 15 mars 1932).

ONTIVEITOS. — Les phénomènes d'activation et de réactivation microbienne et biotropisme de Milian. (*Paris Médical*, 30 juin 1928).

PISU. — Il Metodi Boeri par la reattizione della Malaria latent applicata alla bonifica umana in periodo preepidemico. (*Il Morgagni*, 1931, a. 73, N° 40).

RAJOT. — Au cours d'une néphrite à type néphrose lipéidique, les injections de sels de mercure peuvent-elles réveiller le paludisme latent? (*Bull. de la Sté Médico-chirurgicale d'Indochine*, 1931, t. IX, N° 3).

SAMY BEY. — Les difficultés de diagnostic clinique de la malaria. (*Revue prat. des maladies des pays chauds*, 1931).

SICARD. — Huit observations de paludéens traités par l'atébriane. (*Tunisie Médicale*, mars 1933).

SPEZZAFUMO. — La réactivation du paludisme, sa valeur diagnostique, prophylactique et thérapeutique. (*Tunisie Médicale*, nov. 1933).

TANON, CAMBESSEDES et DECOURT. — Traitement du Paludisme. (*Rev. Méd. et Hyg. trop.*, 1931, t. XXIII).

VILLAIN. — Quelle aide le médecin peut-il attendre du laboratoire en matière de paludisme? (*Tunisie Médicale*, oct. 1933).

— La Pathologie d'un bataillon français en Macédoine, 1916. (Thèse, Lyon).

VILLAIN et COMTE. — Pratique de la coloration en série des lames du sang en vue de la recherche des hématozoaires. (*Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, t. XXII, fas. 1, juillet 1933).

VIOLA D. — Contributo allo studio della splenocontrattilità. (*Policlino* (sez prat.), 1931, a. 38, N° 304).

WEIL et GRÉGOIRE. — De l'utilisation de la splénocontraction adrénalinique pour les opérations de splénectomie. (*C. R. de la Sté de Biol.* du 2 mars 1929, t. II, N° 9, p. 637).

WEIL et Ich. WALL. — La splénocontraction adrénalinique dans les splénomégalias chroniques. (*Presse Médicale*, N° 84, 19 oct. 1929).

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
Moyens de Laboratoire employés pour le diagnostic du paludisme	13
Des différentes méthodes de réactivation.....	27
Adrenalino-réaction dans le paludisme.....	37
Observations	47
Conclusion	73
Bibliographie	77

